

3

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-503572

(P2005-503572A)

(43) 公表日 平成17年2月3日 (2005.2.3)

(51) Int. Cl.⁷

GO 1 N 35/08

GO 1 N 37/00

F 1

GO 1 N 35/08

B

GO 1 N 37/00 1 0 1

テーマコード (参考)

2 G 0 5 8

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁)

(21) 出願番号 特願2003-530425 (P2003-530425)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月19日 (2002. 9. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月22日 (2004. 3. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2002/003207
 (87) 国際公開番号 W02003/026798
 (87) 国際公開日 平成15年4月3日 (2003. 4. 3)
 (31) 優先権主張番号 01/12192
 (32) 優先日 平成13年9月21日 (2001. 9. 21)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), JP, US

(71) 出願人 501402671
 コミッサリア タ レネルジー アトミーク
 フランス国 エフ-75752 パリ カ
 ンズイエーム, リュ ドウ ラ フェダ
 ラシオン, 31-33
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 リクール, フロランス
 フランス国 エフ-38950 ケ アン
 シャルトルーズ, リウ ディ シャリ
 エール (番地なし)

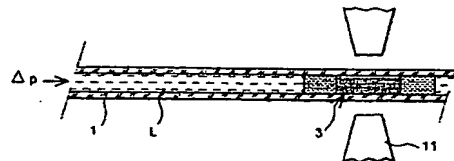
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 毛管路内での分析液の移動方法およびマイクロ流体システム

(57) 【要約】

本発明は、毛管マイクロチャネル内での分析液の移動のための方法およびマイクロ流体システムに関する。本発明は、マイクロ流体の分野、特にマイクロ流体システムに関する。本方法は、強磁性流体 (5) の栓状体 (7) と、強磁性流体の栓状体の2つの端部の少なくとも1つに対して接触して配置された、強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体 (7) とを備えた、少なくとも1つの強磁性流体列 (3) を、毛管マイクロチャネル (1) に導入するステップと；強磁性流体列の近くで、かつ強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体 (7) を有する側に、前記毛管路に前記分析液 (9) を導入するステップと；前記毛管路の外部に配置された磁気システムによって発生される磁場の、強磁性流体列上での作用によって、前記毛管路内の分析液の移動を制御するステップとを備える。

【選択図】 図2



BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

強磁性流体の栓状体と、強磁性流体の栓状体の2つの端部の少なくとも1つに対して接触して配置された強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体を備えた、少なくとも1つの強磁性流体列を、毛管マイクロチャネルに導入するステップと、強磁性流体列の近くで、かつ強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体を有する側に、前記毛管路に前記分析液を導入するステップと、前記毛管路の外部に配置された磁気システムによって発生される磁場の、強磁性流体列上での作用によって、前記毛管路内の分析液の移動を制御するステップとを備えることを特徴とする毛管路内の分析液移動方法。

10

【請求項 2】

前記強磁性流体は、イオン強磁性流体であることを特徴とする請求項1記載の毛管路内の分析液移動方法。

【請求項 3】

前記毛管路は、内壁が疎水性である毛管路であることを特徴とする請求項1または2記載の毛管路内の分析液移動方法。

【請求項 4】

前記毛管路は、1mm未満の直径を有することを特徴とする請求項1記載の毛管路内の分析液移動方法。

【請求項 5】

さらに、前記毛管路への強磁性流体列の導入に先立って、オイルで毛管路の内壁を予め湿らせるステップを備えることを特徴とする請求項1記載の毛管路内の分析液移動方法。

20

【請求項 6】

強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体栓状体は、強磁性流体栓状体の各端部に配置されることを特徴とする請求項1記載の毛管路内の分析液移動方法。

【請求項 7】

複数の強磁性流体列は、毛管路内に導入されることを特徴とする請求項1記載の毛管路内の分析液移動方法。

【請求項 8】

強磁性流体および分析液の双方に混ざらない少なくとも1つの液体栓状体は、分析液の2つの栓状体の間の毛管路に導入されることを特徴とする請求項1記載の毛管路内の分析液移動方法。

30

【請求項 9】

分析液を移動するためのマイクロ流体システムであって、一方で、少なくとも1つの強磁性流体列(3)が導入される毛管路(1)と、他方で、前記毛管路の外部に、毛管路内の強磁性流体列の移動を制御するための磁場を生成することを可能にする磁気システム(11)とを備え、前記強磁性流体列(3)は、強磁性流体の栓状体(5)と、強磁性流体の栓状体の2つの端部の少なくとも1つに対して接触して配置された、強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体(7)とを備えることを特徴とするマイクロ流体システム。

40

【請求項 10】

強磁性流体は、イオン強磁性流体であることを特徴とする請求項9記載のマイクロ流体システム。

【請求項 11】

毛管路は、内壁が疎水性である毛管路であることを特徴とする請求項9または10記載のマイクロ流体システム。

【請求項 12】

毛管路は、1mm未満の直径を有することを特徴とする請求項9記載のマイクロ流体システム。

【請求項 13】

50

強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体栓状体は、強磁性流体栓状体の各端部に配置されることを特徴とする請求項 9 記載のマイクロ流体システム。

【請求項 14】

複数の強磁性流体列を備えることを特徴とする請求項 9 記載のマイクロ流体システム。

【請求項 15】

強磁性流体および分析液の双方に混ざらない少なくとも 1 つの液体栓状体は、分析液の 2 つの栓状体の間の毛管路に導入されることを特徴とする請求項 9 記載のマイクロ流体システム。

【請求項 16】

自動化されたインビトロ診断システム内、または生物学的汚染物質の検出のためのシステム内での請求項 9 記載のマイクロ流体システムの使用方法。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、毛管路内での分析液の移動方法およびマイクロ流体システムに関する。

特に、本発明は、マイクロ流体の分野、特に、マイクロ流体システムに関する。本発明は、高いスループットで化学的または生物学的な処理を実行することを可能にする。

マイクロテクノロジー処理技術を用いることにより、本発明は、現在「ラブ・オン・チップ」更には「マイクロ化学分析システム」または MicroTAS と称される機器への集積化を可能にする。 20

ラブ・オン・チップの例では、本発明は、より完全で、より正確な生物学的分析システムを形成するために他の機能と組み合わせられてもよい。

【背景技術】

【0002】

近年、化学的または生物学的分析情報を得るためのマイクロ流体システムの開発と利用が連続的な成長を示している。

【0003】

この新しいマイクロチャネル技術の実施のために解決されるべき最も深刻な問題の 1 つは、どのようにして、マイクロチャネル内の流体の流れあるいは移送を制御するかという問題である。 30

【0004】

加えて、分析器のフロー速度の増加は、栓状体の形態におけるいくつかの異なる反応性液体のマイクロチャネルに沿う直列のスタッキングを要求し、これは、別の 1 つの栓状体の生物学的な汚染の問題を加える。

【0005】

先行技術における特定の技術は、移送されるべき流体の物理化学的な特性、および表面の精密に規定された処理に特定の制約を課すが、フロー調整手段として可変的な表面状態の使用を提案する。また、毛管路内のフロー調整のために泡の発生を用いることが可能である。最後に、静水圧を調整するための機械的なシステムも存在する；これらは、例えば、 40 吸収性の材料から形成された芯の据え付けによって、超小型回路のアップストリームまたはダウンストリームに適合することができる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

残念なことに、これらのシステムの精度の不足とそれらを実装することの難しさは別として、それらのどれも、先行技術の上述した課題を解決しない。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の目的の 1 つは、以下の：

・ 少なくとも 1 つの強磁性流体列が毛管路に導入されるステップと、ここで該強磁性流体 50

列は強磁性流体の栓状体と、該強磁性流体の栓状体の2つの端部の少なくとも1つに接触して配置された強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体とを備える、
・前記分析液が、強磁性流体列の近くにおける前記毛管路に導入されるステップと、
・前記毛管路内の分析液の移動が、強磁性流体の栓状体上の磁場の作用によって制御されるステップと、ここで該磁場は前記毛管路の外部に配置された磁気システムによって発生される、
を備えた、毛管路内での分析液の移動のための方法を提供することにより、先行技術の上述した問題に対する解決案を提供することである。

【0008】

本発明の更なる目的は、分析液の移動のためのマイクロ流体システムを提供することにある。10
当該システムは、一方で、少なくとも1つの強磁性流体列が導入される毛管路を備え、他方で、前記毛管路の外部に、毛管路内の強磁性流体列の移動を制御するための磁場を生成することを可能にする磁気システムを備え、前記列は、強磁性流体の栓状体と、強磁性流体の栓状体の2つの端部の少なくとも1つに対して接触して配置された、強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体とを備える。

【0009】

分析液とは、例えば、マイクロ流体システムにおいて、毛管路内で移動するのに必要とされる何らかの液体またはガス状の気体を意味する。分析液は、例えば、化学的反応物、生物学的液体、水溶液などであってよい。

【0010】

栓状体とは、毛細管効果により毛管路の内壁の形状を取る「シリンダ」を形成している毛管路内の、流体の容積を意味する。言い換えると、毛管路へ導入された流体が、該流体の容積によって決まるある長さを越えて毛管路の全断面を満たしたとき、該流体は栓状体を形成する。

【0011】

本説明では「列」と呼ばれる強磁性流体列は、強磁性流体の栓状体、強磁性流体および分析液の双方に混ざらないで接触する少なくとも1つ液体栓状体を備える。強磁性流体列は、全体として、強磁性流体および分析液に混ざらない液体の1つの栓状体、または複数の栓状体を有して移動する。本発明の様々な実施形態は、複数の実施例として以下に述べられる。20

【0012】

強磁性流体または磁性流体は、'60年代に発見され、本質的に次の2つの構成成分から構成される流体である。

- (1) 強磁性物質、磁鉄鉱または磁赤鉄鉱の約5～10 nmのサイズの単一定義域粒子、
- (2) 分散媒。

【0013】

大部分の商業用の強磁性流体がそうであるように、分散媒が有機化合物である場合、強磁性流体は「有機ベース」であると言え、磁性粒子は、界面活性剤によって分散媒内で分散する。分散媒が水である場合、強磁性流体は「イオンベース」であると言え、粒子は、静電力または界面活性剤の二分子層によって分散する。40

【0014】

磁性流体の選択は、本発明の方法を実行するための磁場による制御または駆動の発明者の選択と一致する。

【0015】

本発明の目的のために用いられる強磁性流体は、低粘度、ならびに、時間経過に対して、および温度関数として良好な物理的かつ化学的安定性を有することが好ましい。

【0016】

本発明によれば、強磁性流体は、イオン強磁性流体、例えば文献GB-A-2244987に述べられているような強磁性流体であることが好ましい。これら強磁性流体は、高粒子密度および高磁化率を示し、時間経過に対して非常に安定している。それらは、界面活 50

性剤を用いることなく、コロイド安定性を確実にする荷電分子を、前駆磁性粒子の表面に固定することにより得られる。

【特許文献1】

GB-A-2244987

【0017】

マイクロ分析システムでは、分析液は、通常、水溶液の形態をとる。その表面上で、ラブ・オン・チップまたはマイクロチューブにおいて、本発明による強磁性流体を実施するための最も単純な解決法は、有機ベースの強磁性流体で作業を行うことにある。というのは、それらが水に混ざらないからである。しかし、汚染性かつ非生体適合性堆積物、例えば、酸化鉄ベースの磁性粒子の形態における堆積物の問題が生じ、これは、関連する化学反

10

応を妨げうる。

【0018】

これら堆積物は、例えば0.1mm/s程度の低い流体移動速度の場合に、テフロン（登録商標）またはテフゼル（Tefzel：登録商標）のような、内壁が非常に疎水性である毛管路だけでなく、多少親水性である、融合二酸化ケイ素のような、ガラス製の毛管路内でも、発明者によって観察された。さらに、毛管路の内壁上で測定された強磁性流体からの汚染物質の厚さは、1ミクロン程度であり、したがって、数センチメートルの流体移動の場合の、流体栓状体から壁上への材料損失は深刻なものとなる。これらの強磁性流体における界面活性剤の存在、または分散媒の無極性のいずれかが、この現象を説明できる。

20

【0019】

発明者は、本発明による、イオンの強磁性流体の栓状体と、強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の栓状体と、そして、好ましくは疎水性の毛管路の壁との好ましい組合せが、予想外に、上述した問題に対する解決案を提供することを実証した。実際、実験室試験は、本発明の実施により、毛管路の内壁上に何ら汚染皮膜が存在しなくなることを実証した。

【0020】

しかるに、本発明によれば、毛管路は、疎水性内壁、つまり90°より大きな接触角度を有する内壁を有するものであることが好ましい。これは、例えば、シラン化のような、適切な表面化学処理によって、あるいは、上述したもののような疎水性材料の使用によって、達成することができる。毛管路の材料は、例えば、分析液の性質、および毛管路内で起こる化学反応の物理的および化学的条件に従って選択されてよい。本発明によれば、毛管路、マイクロチューブまたはマイクロチャネルは、例えば1mm未満、例えば、マイクロ流体システムに見出される典型的な寸法に一致する、0.5mmまたはそれ未満の直径を有する。

30

【0021】

強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体は、特に、強磁性流体がイオン強磁性流体であり、分析液が水溶液である場合、例えばオイルである。オイルは、例えばドデカンのような、有機オイルであってもよく、または、例えばシグマーアルドリッチ（Sigma-Aldrich）により市販されているオイルM3516のような鉱油であってもよい。

40

【0022】

オイルは水より疎水性表面を湿らせるので、オイルの薄膜は、強磁性流体列の移動の間、毛管路の内壁上に堆積することになる。しかしながら、これは、オイルが分析液と共存できる場合、問題とならない。しかるに、本発明によれば、分析液が生物学的流体である場合、生体適合性オイル、例えば鉱油を用いることが有利である。

【0023】

本発明によれば、マイクロチャネル壁への材料の損失の危険性なしで、最小サイズのオイル緩衝栓状体で作業を行うために、十分な容積のオイルのカラムをシステム内で循環させることをまず可能することによって、壁を予め湿らせるステップを施行してもよい。ゆえに、本発明によれば、オイルで毛管路の内壁を予め湿らせるステップを、強磁性流体列を

50

毛管路に導入する前に施行することができる。

【0024】

本発明によれば、例えば、単一の強磁性流体列の前後のどちらでも、2つの強磁性流体列の間に位置する、同一または異なる分析液の2つの栓状体を分離するために、別個のオイル栓状体を、強磁性流体なしで毛管路に導入することができる。ゆえに、本発明によれば、強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の少なくとも1つの栓状体を、分析液の2つの栓状体の間における毛管路に導入することができる。

【0025】

本発明の第1実施形態によれば、強磁性流体列は、1つの強磁性流体栓状体と、該強磁性流体および分析液の双方と混ざらない1つの液体栓状体とで構成されていてよい。この実施形態は、例えば、強磁性流体列の片側だけ、すなわち混ざらない液体側に配置された分析液を移動させるために有用である。

10

【0026】

本発明の第2実施形態によれば、強磁性流体および分析液の双方と混ざらない液体の栓状体は、強磁性流体栓状体の2つの端部の各々に配置される。ゆえに、この実施形態では、強磁性流体列は、1つの強磁性流体栓状体と、強磁性流体および分析液の双方と混ざらない2つの液体栓状体とを備える。この実施形態は、例えば、強磁性流体列のいずれかの側に配置された分析液を移動させるために、あるいは強磁性流体列により分離された2つの異なる分析液を移動させるために有用である。

【0027】

20

本発明の第3実施形態によれば、複数の強磁性流体列は、同一の強磁性流体または列毎に異なる強磁性流体のいずれかを有し、1つの与えられた流体列でまたは列毎に、同一であるまたは異なる分析液および強磁性流体の双方と混ざらない液体の栓状体を有する毛管路に導入することができる。この実施形態は、例えば、1つ以上の同一または異なる分析液のいくつかの栓状体を移動させるために有用である。分析液の各栓状体は、本発明による強磁性流体列、あるいは強磁性流体および分析液の双方と混ざらない液体の単一の栓状体のいずれかによって、隣から分離されている。

【0028】

本発明の更なる実施形態は当業者に明白である。

【0029】

30

本発明によれば、毛管路を介して分析液を移動させるため、言い換えると、分析液の流れを駆動するために要求される磁石システムは、例えば永久磁石によって、あるいは、電気的な回路、すなわち、例えば、毛管路に密接したところに配置された電磁石によって、形成される。この磁石システムは固定式または移動式とすることが可能である。

【0030】

磁場は、例えば、毛管路に沿った、永久磁石または電磁石の機械的な移動によって、あるいは隣接した電磁コイルを順番に「作動させる」ことによって移動させてもよい。永久磁石は、例えば棒磁石の形態であってよく、電磁石は、例えばコイルまたはソレノイドの形態であってよい。

【0031】

40

強磁性流体栓状体および磁石のサイズは、磁石と磁性流体栓状体の間の良好なカップリング、ゆえに良好な流量制御のために、本発明の方法の所望する応用の条件、すなわち、例えば、流体の速度または毛管路の半径に適応させられる。本発明による一例として、磁石は、長さを0.5~2mmの間とし、強磁性流体栓状体は、磁石の長さの約2倍とする。

【0032】

磁石システムの数は、使用される強磁性流体列の数に依存する。したがって、n個の流体列は、n個の磁石システムを必要とする。

【0033】

また、それは、分析液を移動させるための本発明の方法に従って用いられる制御方式に依存する。

50

【0034】

熟練者は、本発明のマイクロ流体システムを、自身の要求に合うように容易に適応させることができる。

【0035】

実際は、本発明によれば、強磁性流体栓状体上で、毛管路の外側に配置された磁石システムによって発生された磁場の作用による、毛管路内部の分析液の移動は、種々の方法で制御される。

【0036】

例えば、マイクロチャネルを通しての分析液の移動または流れは、毛管路内に加えられる圧力または吸引力の駆動力によって達成されてもよい。この場合、本発明の分析液移動の制御は、磁石システムを用いる強磁性流体列の移動を遮断するかあるいは可能にすることによって、毛管路内の液体運動を遮断するまたは可能にすることからなる。これは、例えば、それぞれの端部にオイルの2つの緩衝栓状体を有する強磁性流体の1つの栓状体からなる強磁性流体列、および単一の永久磁石または電磁石を用いることによって達成されてもよい。永久磁石を引っ込めるか、電磁石への供給電力のスイッチをオフにすることで、分析液が再び流れるのを可能にする。

【0037】

n個のステップを用いる本発明の方法の応用の更なる例として、オイルの $2 \times n$ 個の緩衝栓状体を有するn個の強磁性流体栓状体、およびm個の磁石または電磁石($m < n$)がある。強磁性流体栓状体がない、オイルの特別な栓状体は、生化学試薬の複数の栓状体を互いから分離するのを可能にする。この構成では、強磁性流体栓状体が磁石の下を通過する度に、流れが順番に停止する。数字nは、問題の応用および技術の双方、例えば、マイクロチャネル長、多重化、側面注入などに依存する。数字mが大きいほど、磁石当たりにより必要とされる磁力は小さくなり、これは、磁石の小型化が求められる際の重要な要因であり得る。

【0038】

例えば、外部の駆動力のような圧力の有無にかかわらず、「連続フローモード」と呼ばれる、本発明の他の応用において、マイクロ流体システムは、それぞれ、1つまたは $2 \times n$ 個のオイルの緩衝栓状体を有し、毛管路に沿った永久磁石の機械的な移動によるか、隣接した電磁石コイルを順番に「作動させる」ことによるか、いずれかによって得られた進行磁場を有する、1つまたはn個の強磁性流体栓状体を備えている。この例では、磁場の移動は、強磁性流体列に対して、ゆえに、毛管路内の分析液に対して駆動力を与える。

【0039】

ゆえに、本発明によれば、毛管路またはマイクロチャネル内の分析液を制御する、または駆動するために、様々な方法が想定できる。

【0040】

さらに、本発明は、毛管路の外部の分析液移動制御または駆動システムを使用する利点、毛管路の内壁上の液状膜の形態の強磁性流体堆積物を減少するかまたは除去する利点、および、先行技術の機器と関連する汚染問題を回避する利点を有する。さらに、本発明は、マイクロチャネル内で液体流の制御のための、正確で、かつ容易に実施される方法を提供する。

【0041】

本発明は、例えば、アグリフード産業および／または工業微生物モニタリングのような分野において、自動化されたインビトロ診断システムに、または生物学的汚染物検出システムに有利に使用されてよい。

【0042】

例として、本発明の機器は、

1. 本発明による分析液の移動のための機器と、
2. オプションとして、「ポリメラーゼ連鎖反応」(PCR)型の増幅モジュールと、
3. 例えば、電気泳動を用いる分離モジュールと、

4. 検出モジュールと

を備えた完全なシステムの、第1の要素でありうる。

【0043】

上記要素2~4を備えている集積化機器の一例は、参考文献：Burns M.A.ら、集積ナノリットルDNA分析機器 (An Integrated Nanoliter DNA Analysis Device)、Science、Vol. 282、16 Oct 1998、に述べられている。

【0044】

本発明によるオイルの栓状体によって分離されたイオン強磁性流体栓状体の可能な工業用途の1つは、したがって、PCRのような生化学反応が、例えば、水溶性栓状体の各々に直列に、およびいくつかのマイクロチャネル上に平行に実施される、ラブ・オン・チップ型マイクロチャネル・システム内の液体栓状体の外部制御である。

【0045】

本発明の他の特徴および効果は、添付された図を参照する、以下の（ただし限定するものではない）実施例を読むことで明確になる。

【実施例1】

【0046】

強磁性流体列

図1に示す本実施例において、強磁性流体列(3)は、強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体の2つの栓状体(7)を有する強磁性流体栓状体(5)を備える。

【0047】

強磁性流体栓状体は、硝酸塩基で覆われ、かつ水に分散した、20重量%の磁性磁赤鉄鉱粒子を含むイオン強磁性流体の栓状体である。平均粒子直径は、7.5nmに等しい。

【0048】

強磁性流体および分析液の双方に混ざらない液体(7)は、シグマーアルドリッヒにより市販されているM3516オイルからなる。

500 μ mの直径を有する毛管路(1)はガラスで形成されている。

本実施例では、強磁性流体列は長さ2mmである。

【0049】

添付された図2は、磁化された棒状の永久磁石を備えている磁石系(11)を有する同じ毛管路を示す。

【0050】

図3は、ソレノイド形状の電磁石を備えている磁石系(11)を有する同じ毛管路を示す。

【0051】

本発明のマイクロ流体システムの構成は、毛管路またはマイクロチャネル内の矢印によって示される速度Vを有する液体の流れを、遮断したり通過させたりできる。この流れは、外部に加えられた圧力 Δp によって駆動される。永久磁石を引っ込めるか、電流を切断することにより、流れを回復する。

【実施例2】

【0052】

「n段階」マイクロ流体システム

この実施例では、実施例1に用いられたのと同じ強磁性流体列が、図4aおよび図4bに図示された種々の応用で用いられる。

【0053】

第1の応用は図4aに示される。この応用では、単一の強磁性流体列(3)がいくつかの鉱油栓状体(7)とともに用いられる。このように、分析液(L)およびオイル栓状体(7)の交換は、強磁性流体列(3)に優先する。

【0054】

第2の応用は図4bに示される。この応用では、いくつかの強磁性流体列(3)が分析液(L)のいくつかの栓状体と交互に用いられる。

【0055】

これら2つの応用では、加えられた圧力 Δp によって、液(L)の栓状体が毛管路を流れる。実施例1の場合のように、磁石系(11)はこの流れを遮断したり通過させたりできる。

【0056】

この実施例は、特別なオイル栓状体が、強磁性流体の栓状体なしで、どのようにして、例えば、栓状体毎に生化学試薬を分離するために用いられるかを実証する。

【0057】

これら応用では、強磁性流体栓状体が磁石の下を通過するたびに、流れを順番に停止させることが可能である。この構成は、様々な液体栓状体の正確な位置付けを達成することを可能にする。

【実施例3】

【0058】

「連続的な流れ」マイクロ流体システム

この実施例では、実施例1に用いられたのと同じ強磁性流体列が、図4cに図示された応用で用いられる。

【0059】

この応用は図4aに示された応用と異なり、磁石系が図の中で矢印によって示された方向に移動可能である。

この応用では、磁場の移動は、毛管システム内の強磁性流体列の移動、すなわち、分析液(L)の移動のための駆動力を提供する。したがって、駆動圧力の利用は、ここで必要とされない。

【実施例4】

【0060】

数値化モデル

添付の図5aおよび図5bにおいて、ソフトウェア・パッケージMatlab(登録商標)を用いる数値化シミュレーションは、例えば、強磁性流体列(図4bのように)と水の連続からなる毛管路内の流れの停止を示す。

【0061】

磁場は、向かい合わせに配置される2つの永久磁石(図5a)またはソレノイド(図5b)のいずれかによって生成される。磁石またはソレノイド、両方の場合において、磁場の強さは、毛管路の中心軸上で350ガウスである。ソレノイドは、直径1mmで、かつ10巻回され、その長さは、強磁性流体栓状体の長さ、すなわち2mmである。2つの向かい合った永久磁石の寸法は、3cm×1cm×1mmである。

【0062】

数値化シミュレーションで用いられた他のパラメータは次の表に与えられる。

毛管路直径(μm)	500
駆動圧力(Pa)	2800
毛管路長(m)	9.6×10^{-2}
栓状体長(m)	2×10^{-3}
水粘度($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$)	10^{-3}
オイル粘度($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$)	3×10^{-3}

【実施例5】

【0063】

疎水性毛管路

図6aおよび図6bは、直径300 μm を有し、テフロン(登録商標)から形成された、毛管マイクロチャネル内の本発明の方法の実施例を示す写真である。メチレンブルーに色づけされた水溶性相(分析液)の栓状体に混ざるのを避けるために、例えば、実施例1で述べたイオン強磁性流体の栓状体の片側に、無色の鉱油(シグマーアルドリッチM3516参照)の栓状体が用いられる。

【0064】

マイクロチャネル上で $1 \times 5 \times 36 \text{ mm}$ の寸法のネオジム-鉄-ホウ素の棒磁石を利用することで、栓状体、ゆえに毛管路内の流れを、 $200 \mu\text{m}$ 未満の精度で、外部から制御することが可能になる。

【0065】

ガラス製の毛細管を用いた同じ実験で、毛管路の内壁上に、かつ強磁性流体列通過後の水溶性相内に、いくらかの汚染強磁性流体の堆積物が示されたが、テフロン（登録商標）コーティングを有する毛管路の内壁または水溶性相はいずれにも汚染は観察されなかった。

【図面の簡単な説明】

【0066】

10

【図1】単一の強磁性流体列を備えている本発明によるマイクロ流体システムの断面図である。

【図2】磁石系が永久磁石である本発明によるマイクロ流体システムの断面図である。

【図3】磁石系が電磁石である本発明によるマイクロ流体システムの断面図である。

【図4】本発明のいくつかの応用が提示されている本発明によるマイクロ流体システムの断面図である。

【図5】強磁性流体の長さ 2 mm の栓状体が磁場を通る間の、直径 $500 \mu\text{m}$ の毛管路における、時間の関数としての流速を示すグラフによる数値化モデリングのプロット図である。静磁場は2つの対向する永久磁石（図5 a）またはソレノイド（図5 b）のいずれかで発生する。時間軸の原点は任意である。

20

【図6】本発明の方法の一例を示す写真である。これらの写真は、毛管路および液体栓状体の大きさを説明するためにミリメートル方眼紙に対して撮られている。

【符号の説明】

【0067】

- 1 毛管路
- 3 強磁性流体列
- 5 強磁性流体の栓状体
- 7 液体の栓状体
- 11 磁気システム
- L 分析液

30

【国際公開パンフレット】

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Brevet International



(43) Date de la publication internationale
3 avril 2003 (03.04.2003)

PCT

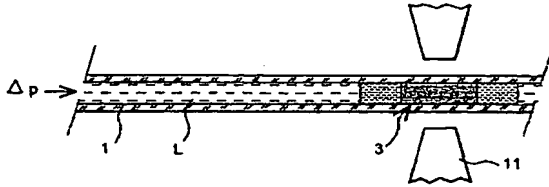
(18) Numéro de publication internationale
WO 03/026798 A1

- (51) Classification internationale des brevets: B01L 3/00 (71) Déposant (pour ses États désignés aux/US): CODA-
MISSARLAT A. L'ENERGIE ATOMIQUE (FR/FR);
31/03, rue de la Vérité, F-75752 Paris (FR).
- (52) Numéro de la demande internationale: PCT/FR03/003217 (72) Inventeur, et
(73) Inventeur/Déposants (pour US seulement): RICOUL,
Florence (FR/FR); Lien dit Charrier, F-93550 Gournay
en France (FR); BERTHELE, Jean (FR/FR); et les
Fondateurs, P-38240 Meylan (FR); BOUTET, Jérôme
(FR/FR); Appa 119, résidence le Bonticelli, 4 av Aristide
Briand, F-38600 Pontaléon (FR).
- (53) Date de dépôt international: 19 septembre 2002 (19.09.2002) (74) Mandataire: LEHLL Jean, Barrois, 3, rue du Docteur
Langevin, F-75008 Paris (FR).
- (55) Langue de dépôt: français
- (56) Langue de publication: français
- (57) Demandes relatives à la priorité: 01/12192 21 septembre 2001 (21.09.2001) - FR

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR MOVING A FLUID OF INTEREST IN A CAPILLARY TUBE AND FLUIDIC MICROSYSTEM

(54) Titre: PROCÉDÉ DE DÉPLACEMENT D'UN FLUIDE D'INTÉRÊT DANS UN CAPILLAIRE ET MICROSYSTÈME
FLUIDIQUE



(57) Abstract: The invention concerns a method for moving a fluid of interest in a capillary tube and a fluidic microsystem. More particularly, it concerns the field of microfluidics, and in particular fluidic microsystems. The method comprises steps which consist in providing the said capillary tube (1) at least a ferrofluidic system (3), said ferrofluidic assembly (3) comprising a ferrofluidic plug (5), and arranged at least at one of the two ends of the capillary tube (1) and integral therewith, a liquid plug (7) non-miscible with the ferrofluid and with the fluid of interest; providing in said capillary tube, proximate to the ferrofluid assembly and on the side of the liquid plug (7) non-miscible with the ferrofluid and the fluid of interest, the fluid of interest (9); and controlling the displacement of the fluid of interest in said capillary tube by the action on said ferrofluid assembly of a magnetic field generated by a magnetic system arranged outside the capillary tube.

(57) Abrégé: La présente invention se rapporte à un procédé de déplacement d'un fluide d'intérêt dans un capillaire et à un micro-système fluidique. Elle concerne en particulier le domaine de la microfluidique, et notamment des micro-systèmes fluidiques. Le procédé comprend les étapes consistant à disposer dans ledit capillaire (1) au moins un tube de ferrofluide (3), ledit tube de ferrofluide (3) comprenant un bouchon de ferrofluide (5) et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide (5) et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide (7) non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt; à disposer dans ledit capillaire, au voisinage du tube de ferrofluide et du côté du bouchon de liquide

[Suite sur la page suivante]

WO 03/026798 A1

WO 03/026798 A1 

(3) États désignés (nationaux) : JP, US.

avec l'apport de données pour la modification des revendications, sera réglée si des modifications sont reçues.

(4) États désignés (régionaux) : brevets européens (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PL, SE, SK, TR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, on réfère aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette de l'O.T.

Publié :
avec rapport de recherche internationale

(7) une matrice en ferrofluide et un fluide d'insérez, le fluide d'insérez (7) et le composant le déplacement du fluide d'insérez dans le capillaire par action sur le fluide d'insérez d'un champ magnétique généré par un système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire.

WO 03/075798

PCT/FR02/03207

1

PROCEDE DE DEPLACEMENT D'UN FLUIDE D'INTERET DANS UN
CAPILLAIRE ET MICROSYSTEME FLUIDIQUE

DESCRIPTION

5

Domaine technique de l'invention

La présente invention se rapporte à un procédé de déplacement d'un fluide d'intérêt dans un capillaire et à un microsystème fluidique.

10 Elle concerne en particulier le domaine de la microfluidique, et notamment des microsystèmes fluidiques. Elle permet de réaliser des procédés biologiques ou chimiques à haut débit.

Elle permet également, grâce à l'utilisation de techniques de micro-technologies de s'intégrer dans les dispositifs appelés aujourd'hui labopuce, ou "lab-on-a-chip" ou bien encore "micro-Total-Analysis-System" (MicroTAS) dans la terminologie anglo-saxonne.

20 Dans l'exemple "lab-on-a-chip" la présente invention peut être combinée à d'autres fonctions pour former un système plus complet et plus précis d'analyse biologique.

Art antérieur

25 Le développement et l'utilisation de microsystèmes fluidiques permettant l'obtention d'informations chimiques ou biologiques est en croissance constante depuis quelques années.

30 Un des problèmes importants à résoudre pour la mise en œuvre de cette nouvelle technologie des microcanaux est le problème du pilotage des écoulements

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

2

ou déplacement des fluides à l'intérieur des microcanaux.

En outre, l'augmentation du débit des analyses peut nécessiter la mise en série le long des microcanaux de plusieurs liquides réactifs différents sous forme de bouchons, et s'ajoute alors le problème de la contamination biologique d'un bouchon par un autre.

Certaines techniques de l'art antérieur proposent d'utiliser des états de surface variables pour réguler les écoulements, mais imposent cependant des contraintes sur les propriétés physico-chimiques des fluides à transporter et un traitement précis des surfaces. Il est aussi possible d'utiliser la génération de bulles pour réguler les débits à l'intérieur de capillaires. Enfin des systèmes mécaniques de régulation de la pression hydrostatique existent également, implantés en amont des microcircuits ou en aval par exemple par mise en place d'une mèche constituée d'un matériau absorbant.

Malheureusement, outre le manque de précision de ces systèmes, et leur difficulté de mise en œuvre, aucun d'eux ne résout les problèmes précités de l'art antérieur.

Exposé de l'invention

La présente invention a précisément pour but de fournir une solution aux problèmes précités de l'art antérieur en fournissant un procédé de déplacement d'un fluide d'intérêt dans un capillaire comprenant les étapes suivantes :

WO 03/025798

PC/F/FR02/03207

3

- on dispose dans ledit capillaire au moins un train de ferrofluide, ledit train de ferrofluide comprenant un bouchon de ferrofluide et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt,

- on dispose dans ledit capillaire, au voisinage du train de ferrofluide, ledit fluide d'intérêt, et

- on commande le déplacement du fluide d'intérêt dans ledit capillaire par action sur ledit bouchon de ferrofluide d'un champ magnétique généré par un système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire

La présente invention fournit également un microsystème fluidique de déplacement d'un fluide d'intérêt comprenant d'une part un capillaire dans lequel est disposé au moins un train de ferrofluide et d'autre part, à l'extérieur dudit capillaire, un système magnétique permettant de produire un champ magnétique pour commander le déplacement du train de ferrofluide dans le capillaire, ledit train de ferrofluide comprenant un bouchon de ferrofluide et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt.

Par fluide d'intérêt on entend tout fluide liquide ou gazeux qu'il est nécessaire de déplacer dans un capillaire, par exemple dans des microsystèmes d'analyse. Le fluide d'intérêt peut être par exemple un réactif chimique, un liquide biologique, une solution aqueuse, etc.

WO 03/025798

PCT/FR02/03207

Par bouchon, on entend un volume de fluide se trouvant dans le capillaire et formant par capillarité un « cylindre » épousant la forme de la paroi interne du capillaire. Autrement dit, le fluide placé dans le capillaire forme un bouchon lorsqu'il occupe, sur une longueur qui dépend du volume de ce fluide, toute la section du capillaire.

Un train de ferrofluide, appelé aussi « train » dans la présente description, comprend un bouchon de ferrofluide et au moins un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt solidaire à celui-ci. Le train de ferrofluide se déplace en entier avec le ou les bouchon(s) de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt. Différents modes de réalisation de la présente invention sont exposés ci-dessous à titre d'exemple.

Découverts dans les années 60, les ferrofluides ou fluides magnétiques sont des fluides comportant essentiellement deux constituants : (1) des grains monodomaine de substance ferromagnétique, d'environ 5 à 10 nm de magnétite ou de maghémite, (2) un fluide porteur.

Lorsque le fluide porteur est un composé organique, comme c'est le cas de la plupart des ferrofluides commerciaux, le ferrofluide est dit « à base organique » et les particules magnétiques sont dispersées dans le fluide porteur par des surfactants. Lorsque le fluide porteur est de l'eau, le ferrofluide est dit « à base ionique » et les particules sont dispersées soit par des forces électrostatiques, soit par des bicouches de surfactant.

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

5

Le choix du ferrofluide correspond au choix des inventeurs d'une commande, ou pilotage, par champ magnétique pour réaliser le procédé de la présente invention.

5 Les ferrofluides utilisables selon l'invention présentent de préférence une faible viscosité et une bonne stabilité physicochimique dans le temps et en fonction de la température.

Selon l'invention, le ferrofluide est de préférence un ferrofluide ionique, par exemple un ferrofluide tels que ceux décrits dans le document GB-A-2244987. En effet, ces ferrofluides présentent une grande densité de particules, une grande susceptibilité magnétique, et une grande stabilité dans le temps. Ils sont obtenus en fixant à la surface de particules magnétiques précurseurs des molécules chargées qui assurent la stabilité colloïdale sans l'utilisation de surfactants.

Dans les microsystèmes d'analyses, le fluide d'intérêt est généralement sous la forme d'une solution aqueuse. La solution a priori la plus simple pour mettre en œuvre des ferrofluides selon l'invention, dans des microcanaux ou des microtubes des « lab-on a chip » est de travailler avec des ferrofluides à base organique, car ils ne sont pas miscibles à l'eau. Mais il peut alors se poser le problème de dépôts contaminants et non biocompatibles, par exemple sous la forme de particules magnétiques à base d'oxyde de fer, susceptibles d'interférer dans les réactions chimiques mises en jeu.

WO 03/026793

PCT/FR02/03207

6

Ces dépôts ont été observés par les inventeurs aussi bien dans des capillaires en verre, tels qu'en silice fondue, qui sont plutôt hydrophiles, que dans les capillaires dont la paroi interne est très hydrophobe tels que le téflon (marque déposée) ou le tefzel (marque déposée), par exemple pour des vitesses de déplacement de fluides aussi faibles que 0,1 mm/s. De plus l'épaisseur de contamination par le ferrofluide mesurée sur la paroi interne du capillaire est de l'ordre du micron, et donc sur des déplacements de plusieurs centimètres la perte de matière des bouchons sur les parois n'est pas négligeable. La présence de surfactants dans ces ferrofluides ou la nature apolaire du fluide porteur peuvent expliquer ce phénomène.

Les inventeurs ont mis en évidence que la combinaison préférée d'un bouchon de ferrofluide ionique, d'un bouchon d'un liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt, et de préférence d'une paroi de capillaire hydrophobe, selon la présente invention, permet de manière inattendue d'apporter une solution aux problèmes précités. En effet, les essais en laboratoire ont montré une absence de film contaminant sur la paroi interne du capillaire en utilisant la présente invention.

Ainsi, selon l'invention, le capillaire est de préférence un capillaire dont la paroi interne est hydrophobe, c'est à dire dont la paroi interne présente un angle de contact supérieur à 90°. Ceci peut être obtenu par exemple par un traitement chimique adéquat tel qu'une silanisation, ou en utilisant des matériaux hydrophobes tels que ceux précités. Le matériau

WO 03/026792

PCT/FR02/03207

7

constituant le capillaire peut être choisi par exemple en fonction du fluide d'intérêt et des conditions physicochimiques des réactions chimiques opérées dans le capillaire. Selon l'invention, le capillaire, ou

5 microtubes ou microcanaux, peut par exemple avoir un diamètre interne inférieur à 1 mm, par exemple de 0,5 mm et moins, ce qui correspond aux dimensions habituelles des microsystèmes fluidiques.

Le liquide non miscible au ferrofluide et au

10 fluide d'intérêt peut être par exemple de l'huile, notamment lorsque le ferrofluide est un ferrofluide ionique et le fluide d'intérêt une solution aqueuse. L'huile peut être une huile organique, par exemple du dodécane, ou minérale, par exemple l'huile M3516

15 commercialisée par la société Sigma-Aldrich.

A priori un film mince d'huile peut se créer lors du déplacement du train de ferrofluide sur paroi interne du capillaire car l'huile mouille mieux la surface hydrophobe que l'eau. Mais cela n'est pas

20 pénalisant si l'huile est compatible avec le fluide d'intérêt. Ainsi, selon l'invention, lorsque le fluide d'intérêt est un liquide biologique, il est avantageux d'utiliser une huile biocompatible, par exemple une huile minérale.

Selon l'invention, pour travailler avec des

25 bouchons-tampons d'huile de taille minimale, sans risque de perte de matière sur les parois, un pré-mouillage des parois des micro-canaux peut être réalisé en faisant circuler au préalable un bouchon d'huile de

30 volume suffisant. Ainsi, selon l'invention, une étape de pré-mouillage de la paroi interne du capillaire avec

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

8

l'huile avant de disposer dans ledit capillaire le train de ferrofluide peut être réalisée.

Selon l'invention, des bouchons d'huile peuvent également être disposés dans le capillaire, seuls, sans
5 bouchon de ferrofluide, par exemple pour séparer deux bouchons de fluide d'intérêt identiques ou différents situés entre deux trains de ferrofluide, ou avant ou après un seul train de ferrofluide. Ainsi, selon la présente invention, au moins un bouchon de liquide non
10 miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt peut être disposé dans le capillaire entre deux bouchons de fluide d'intérêt.

Selon un premier mode de réalisation de la présente invention, le train de ferrofluide peut être
15 constitué d'un bouchon de ferrofluide et d'un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt. Ce mode de réalisation est par exemple utile pour déplacer un fluide d'intérêt placé d'un seul côté du train de ferrofluide, c'est à dire du côté du
20 bouchon de liquide non miscible.

Selon un deuxième mode de réalisation de la présente invention, un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt peut être placé à
25 chacune des deux extrémités du bouchon de ferrofluide. Ainsi, dans ce mode de réalisation, le train de ferrofluide comprend un bouchon de ferrofluide et deux bouchons de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt. Ce mode de réalisation est par
30 exemple utile pour déplacer un fluide d'intérêt placé de part et d'autre du train de ferrofluide, ou deux

WU 01/025798

PCT/FR02/01287

9

liquides d'intérêt différents séparés par le train de ferrofluide.

Selon un troisième mode de réalisation de la présente invention, une pluralité de trains de ferrofluide peut être disposée dans le capillaire, avec des ferrofluides identiques ou différents d'un train à l'autre, et des bouchons de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt identiques ou différents dans un même train ou d'un train à l'autre. Ce mode de réalisation est par exemple utile pour déplacer plusieurs bouchons d'un ou de plusieurs fluide(s) d'intérêt identiques ou différents, chaque bouchon de fluide d'intérêt étant séparé du suivant par un train de ferrofluide selon la présente invention ou par un bouchon seul de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt.

D'autres modes de réalisation de la présente invention apparaîtront encore à l'homme du métier.

Selon l'invention, le système magnétique nécessaire pour déplacer le fluide d'intérêt dans le capillaire, c'est à dire pour piloter l'écoulement de ce fluide, peut être par exemple constitué par des aimants permanents ou par des circuits électriques, c'est à dire des électro-aimants situés par exemple à proximité immédiate des capillaires. Ce système magnétique peut être fixe ou mobile.

La mobilité du champ magnétique peut être obtenue par exemple en déplaçant mécaniquement un aimant permanent ou un électroaimant le long du capillaire, ou en "activant" séquentiellement des bobines adjacentes d'électroaimants. L'aimant permanent peut être par

WO 03/026798

PCT/FR02/03107

10

exemple sous la forme d'une barre aimantée, l'électroaimant par exemple sous la forme d'une bobine ou d'un solénoïde.

Les tailles des bouchons de ferrofluide et des aimants sont adaptées aux conditions de l'application voulus du procédé de la présente invention, c'est à dire par exemple à la vitesse du fluide ou au rayon du capillaire, de façon à permettre un bon couplage aimant/bouchon de ferrofluide et donc un bon pilotage de l'écoulement. Par exemple, selon la présente invention, les aimants peuvent avoir une longueur comprise entre 0,5 et 2 mm et les bouchons de ferrofluides environ deux fois cette longueur.

Le nombre de systèmes magnétiques peut être fonction du nombre de trains de ferrofluide utilisés. Ainsi, n trains de fluide pourront nécessiter de n systèmes magnétiques.

Il peut aussi être fonction du type de commande utilisé selon le procédé de l'invention pour déplacer le fluide d'intérêt.

L'homme du métier pourra adapter facilement le microsystème de la présente invention suivant ses besoins.

En effet, selon l'invention, la commande du déplacement du fluide d'intérêt dans ledit capillaire par action sur ledit bouchon de ferrofluide d'un champ magnétique généré par le système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire peut être réalisée de différentes manières.

Par exemple, l'écoulement ou le déplacement du fluide d'intérêt dans le microcanal peut être obtenu

WO 03/025798

PCT/FR02/03207

11

sous l'impulsion d'une pression ou d'une dépression motrice appliquée dans le capillaire. Dans ce cas, le pilotage selon la présente invention peut consister à bloquer, ou à débloquer, le déplacement du fluide dans le capillaire en bloquant, respectivement en débloquent, le déplacement du train de ferrofluide au moyen du système magnétique. Ceci peut être réalisé par exemple au moyen d'un train de ferrofluide constitué d'un bouchon de ferrofluide avec deux bouchons tampon d'huile de chaque côté et d'un seul aimant permanent ou électroaimant. Le retrait de l'aimant permanent ou l'arrêt du courant électrique alimentant l'électroaimant permet la reprise de l'écoulement du fluide d'intérêt.

Par exemple aussi dans une application du procédé de la présente invention en n étapes, n bouchons de ferrofluide munis de $2m$ bouchons tampon d'huile et de m aimants ou électroaimants, avec $m < n$. Des bouchons d'huile supplémentaires sans bouchon de ferrofluide permettent d'isoler les réactifs biologiques d'un bouchon à l'autre. Dans cette configuration, l'écoulement est stoppé de façon séquentielle à chaque fois qu'un bouchon de ferrofluide passe sous un aimant. n dépend de l'application et de la technologie considérées, par exemple de la longueur des micro-canaux, du multiplexage, de l'injection latérale etc. Plus m est grand, moins la force magnétique par aimant a besoin d'être grande, ce qui peut être intéressant lorsqu'une miniaturisation des aimants est recherchée.

Par exemple dans une autre application de la présente invention, « en continu », avec ou sans

WO 01/62679

PCT/FR02/00207

12

pression motrice extérieure, le microsystème peut comprendre un ou n bouchons de ferrofluide munis respectivement de un ou 2m bouchons tampon d'huile et un champ magnétique glissant obtenu soit en déplaçant
5 mécaniquement un aimant permanent le long du capillaire, soit en "activant" séquentiellement des bobines adjacentes d'électroaimants. Dans cet exemple, le déplacement du champ magnétique sert de force motrice pour déplacer le train de ferrofluide, et donc
10 le fluide d'intérêt dans le capillaire.

Ainsi, selon la présente invention, différentes méthodes sont envisageables pour obtenir la commande, ou pilotage, de l'écoulement du fluide d'intérêt à l'intérieur des capillaires ou microcanaux.

15 La présente invention présente en outre l'avantage de mettre en œuvre une commande ou pilotage externe du déplacement du fluide d'intérêt dans le capillaire, de limiter ou d'éviter les dépôts du ferrofluide sous forme de film liquide sur les parois du capillaire, et
20 d'éviter les problèmes de contamination liés aux dispositifs de l'art antérieur. Elle apporte en outre un procédé précis et facile à mettre en œuvre pour piloter des écoulements de fluides dans des microcanaux.

25 La présente invention peut être mise avantageusement en œuvre par exemple dans un système de diagnostic in vitro automatisé, ou un système de détection de contaminants biologiques dans des domaines tels que l'agroalimentaire et/ou le contrôle
30 microbiologique industriel.

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

13

Par exemple, le dispositif de la présente invention peut être le premier élément d'un ensemble comprenant :

1. un dispositif de déplacement d'un fluide d'intérêt selon la présente invention,
2. éventuellement un module d'amplification de type « Polymérase Chain Reaction » (PCR),
3. un module de séparation, par exemple par électrophorèse,
4. un module de détection.

On exemple de dispositif intégré comprenant les éléments 2 à 4 ci-dessus est décrit dans la référence M.A. Burns et al. , An Integrated Nanoliter DNA Analysis Device, Science, vol 282, 16 oct 98.

- Une utilisation industrielle possible des bouchons de ferrofluides ioniques isolés par des bouchons d'huile selon la présente invention est donc le pilotage externe de bouchons liquides à l'intérieur des microcanaux de microsystèmes type "lab-on-a-chip" pour lesquels une réaction biologique telle que la PCR est par exemple réalisée en série dans chaque bouchon aqueux et en parallèle sur plusieurs microcanaux.

- D'autres caractéristiques et avantages apparaîtront encore à la lecture des exemples suivants donnés à titre illustratif et non limitatif en référence aux figures annexées.

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

14

Brève description des figures

- La figure 1 est une représentation schématique d'un microsystème fluidique selon la présente invention comprenant un train de ferrofluide ;
- 5 - La figure 2 est une représentation schématique d'un microsystème fluidique selon la présente invention dans lequel le système magnétique est un aimant permanent ;
- La figure 3 est une représentation schématique d'un microsystème fluidique selon la présente invention dans lequel le système magnétique est un électroaimant ;
- 10 - Les figures 4a) à 4c) sont des représentations schématiques de microsystèmes fluidiques selon la présente invention sur lesquels plusieurs applications de la présente invention sont présentées ;
- 15 - Les figures 5a et 5b sont des graphiques de modélisation en fonction du temps de la vitesse d'écoulement dans un capillaire de 500µm de diamètre au passage dans le champ magnétique d'un bouchon de ferrofluide de 2mm de long. Le champ magnétique statique est généré soit par deux aimants permanents en opposition (fig.5a) soit par un solénoïde (fig.5b) ; l'origine des temps est arbitraire ;
- 20 - Les figures 6a et 6b sont des photographies montrant la réalisation du procédé de la présente invention, photographies prises sur du papier millimétrique de manière à mettre en évidence la taille du capillaire et des bouchons.
- 25

WO 03/025798

PCT/FR02/03207

15

Exemples

Exemple 1 : Train de ferrofluide

Dans cet exemple représenté sur la figure 1
5 annexée, le train de ferrofluide (3) comprend un
bouchon de ferrofluide (5) avec deux bouchons (7) de
liquide non miscible au ferrofluide et au fluide
d'intérêt.

Le bouchon de ferrofluide est un bouchon de
10 ferrofluide ionique contenant 20% en masse de
particules magnétiques de maghémite recouvertes de
groupement nitrate et dispersées dans l'eau. Le
diamètre moyen des particules est égal à 7,5 nm.

Le liquide non miscible au ferrofluide et au
15 fluide d'intérêt (7) est constitué d'huile M3516
commercialisée par la société Sigma-Aldrich

Le capillaire (1) est en verre, il a un diamètre
de 500µm.

Dans cet exemple, le train de ferrofluide a une
20 longueur de 2mm.

La figure 2 annexée montre le même capillaire avec
un système magnétique (11) qui est un aimant permanent
sous la forme de barres aimantées.

La figure 3 annexée montre le même capillaire avec
25 un système magnétique (11) qui est un électroaimant
sous la forme d'un solénoïde.

Cette configuration du microsystème de la présente
invention permet de bloquer et débloquer un écoulement
ayant une vitesse V indiquée par la flèche dans le
30 capillaire ou microcanal. L'écoulement est créé par une
pression motrice extérieure Δp . Le retrait des aimants

WO 03/016798

PCT/FR02/03207

16

permanents ou l'arrêt du courant électrique permet la reprise de l'écoulement.

Exemple 2 : Microsystème fluidique « à n étapes »

5 Dans cet exemple, le même train de ferrofluide que celui utilisé dans l'exemple 1 est utilisé dans différentes applications schématisées sur les figures 4a et 4b.

10 Une première application est représentée sur la figure 4a. Dans cette application, un seul train de ferrofluide (3) est utilisé avec plusieurs bouchons (7) d'huile minérale. Ainsi, une alternance de fluide d'intérêt (L) et de bouchons d'huile (7) précède un train de ferrofluide (3).

15 Une deuxième application est représentée sur la figure 4b. Dans cette application, plusieurs train de ferrofluides (3) sont utilisés en alternance avec plusieurs bouchons de fluide (L) d'intérêt.

20 Dans ces deux applications, une pression Δp provoque l'écoulement des bouchons de fluide L dans le capillaire. Le système magnétique (11) permet comme dans l'exemple 1 de bloquer ou de débloquer cet écoulement.

25 Cet exemple montre que des bouchons d'huile supplémentaires sans bouchon de ferrofluide permettent d'isoler par exemple des réactifs biologiques d'un bouchon à l'autre.

30 Dans ces applications l'écoulement peut être stoppé de façon séquentielle à chaque fois qu'un bouchon de ferrofluide passe sous un aimant. Cette configuration permet d'obtenir un positionnement précis

WO 01/026798

PCT/FR02/01207

17

des différents bouchons de liquides.

Exemple 3 : Microsystème fluïdique « en continu »

Dans cet exemple, le même train de ferrofluïde que celui utilisé dans l'exemple 1 est utilisé dans une application schématisée sur la figure 4c.

Cette application diffère de celle représentée sur la figure 4a, en ce que le système magnétique est mobile suivant les flèches indiquées sur cette figure.

Dans cette application, le déplacement du champ magnétique sert de force motrice pour le déplacement du train de ferrofluïde dans le capillaire, c'est à dire aussi du fluïde d'intérêt (L). L'application d'une pression motrice n'est donc pas nécessaire ici.

15

Exemple 4 : Modélisation

Sur les figures 5a et 5b annexées des simulations numériques utilisant le logiciel Matlab (marque déposée) montrent par exemple l'arrêt de l'écoulement dans un capillaire comprenant une succession de trains de ferrofluïde comme sur la figure 4b et d'eau.

Le champ magnétique est créé soit par deux aimants permanents (fig.5a) en opposition soit par un solénoïde (fig.5b). Dans ces deux cas, aimants et solénoïde, le champ magnétique vaut 350 Gauss sur l'axe au centre du capillaire. Le diamètre du solénoïde est de 1 mm et il comporte 10 spires et sa longueur est celle d'un bouchon de ferrofluïde : 2 mm. Pour les 2 aimants permanents face à face, les dimensions sont de 3 cm x 1 cm x 1 mm.

30

Les autres paramètres utilisés pour la simulation

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

18

sont données dans le tableau suivant:

Diamètre du capillaire (μm)	500
Pression motrice (Pa)	2800
Longueur du capillaire (m)	$9,6 \times 10^{-3}$
Longueur des bouchons (m)	2×10^{-3}
Viscosité de l'eau ($\text{kg/m}^2\text{s}$)	10^{-3}
Viscosité de l'huile ($\text{kg/m}^2\text{s}$)	3×10^{-3}

Exemple 5 : Capillaire hydrophobe

- 5 Les figures 6a et 6b sont des photographies montrant la réalisation du procédé de la présente invention dans un capillaire de 300 μm de diamètre en téflon (marque déposée) et utilisant des bouchons d'huile minérale (référence Sigma-Aldrich M3516),
- 10 incolore, de part et d'autre d'un bouchon de ferrofluide ionique tel que celui décrit dans l'exemple 1, pour éviter la contamination avec les bouchons de phase aqueuse (fluide d'intérêt) colorés avec du bleu de méthylène.
- 15 L'application d'une barrette aimantée en néodyme-fer-bore de 1 x 5 x 16 mm au-dessus du capillaire permet un pilotage par l'extérieur des bouchons avec une précision de moins de 200 μm et donc de l'écoulement à l'intérieur du capillaire.
- 20 Alors que la même expérience avec un capillaire de verre montre quelques dépôts contaminants de ferrofluide sur la paroi interne du capillaire et dans la phase

WO 03/026798

PCT/FR02/01207

19

aqueuse après le passage du train de ferrofluide, alors qu'aucune contamination de la phase aqueuse n'a été observée, ni de la paroi interne du capillaire avec le revêtement de téflon.

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

20

REVENDICATIONS

1. Procédé de déplacement d'un fluide d'intérêt dans un capillaire comprenant les étapes suivantes :
- 5 - on dispose dans ledit capillaire au moins un train de ferrofluide, ledit train de ferrofluide comprenant un bouchon de ferrofluide et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide non
- 10 miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt,
- on dispose dans ledit capillaire, au voisinage du train de ferrofluide et du côté du bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt, ledit fluide d'intérêt, et
- 15 - on commande le déplacement du fluide d'intérêt dans ledit capillaire par action sur ledit bouchon de ferrofluide d'un champ magnétique généré par un système magnétique disposé à l'extérieur dudit capillaire.
- 20 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le ferrofluide est un ferrofluide ionique.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le capillaire est un capillaire dont la paroi
- 25 interne est hydrophobe.
4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le capillaire a un diamètre inférieur à 1 mm.
- 30 5. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre une étape de pré-mouillage de la paroi interne

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

21

du capillaire avec l'huile avant de disposer dans ledit capillaire le train de ferrofluide.

6. Procédé selon la revendication 1, dans lequel
5 un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est placé à chacune des deux extrémités du bouchon de ferrofluide.

7. Procédé selon la revendication 1, dans lequel
10 une pluralité de trains de ferrofluide sont disposés dans le capillaire.

8. Procédé selon la revendication 1, dans lequel
au moins un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est disposé dans le capillaire entre deux bouchons de fluide d'intérêt.

9. Microsystème fluidique de déplacement d'un fluide d'intérêt comprenant d'une part un capillaire
20 (1) dans lequel est disposé au moins un train de ferrofluide (3) et d'autre part, à l'extérieur dudit capillaire, un système magnétique (11) permettant de produire un champ magnétique pour commander le déplacement du train de ferrofluide dans le capillaire,
25 ledit train de ferrofluide (3) comprenant un bouchon de ferrofluide (5) et, placé à au moins une des deux extrémités du bouchon de ferrofluide et solidaire à celui-ci, un bouchon de liquide (7) non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt.
30

10. Microsystème fluidique selon la revendication 9, dans lequel le ferrofluide est un ferrofluide ionique.

WO 01/62579

PCT/FR02/03107

22

11. Microsystème fluide selon la revendication 9 ou 10, dans lequel le capillaire est un capillaire dont la paroi interne est hydrophobe.
- 5 12. Microsystème fluide selon la revendication 9, dans lequel le capillaire a un diamètre inférieur à 1 mm.
13. Microsystème fluide selon la revendication 9, dans lequel un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est placé à chacune des deux extrémités du bouchon de ferrofluide.
14. Microsystème fluide selon la revendication 9 comprenant une pluralité de trains de ferrofluide.
- 15 15. Microsystème fluide selon la revendication 9, dans lequel au moins un bouchon de liquide non miscible au ferrofluide et au fluide d'intérêt est disposé dans le capillaire entre deux bouchons de fluide d'intérêt.
- 20 16. Utilisation d'un microsystème fluide selon la revendication 9 dans un système de diagnostic in vitro automatisé, ou un système de détection de contaminants biologiques.
- 25

WO 02/025798

PCT/FR02/03207

1/5

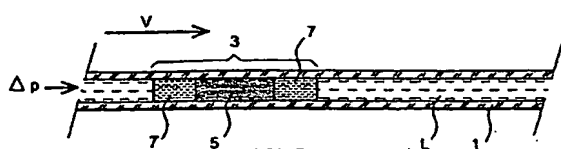


FIG. 1

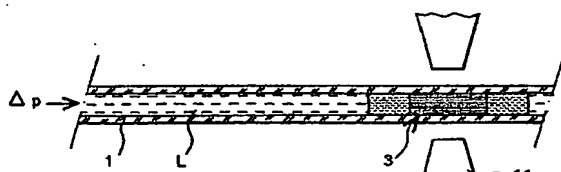


FIG. 2

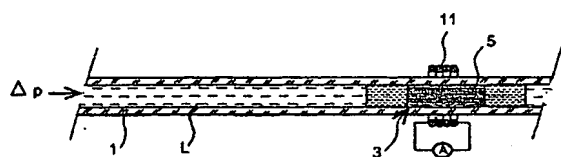


FIG. 3

WU 03/026798

PCT/FR02/03207

2/5

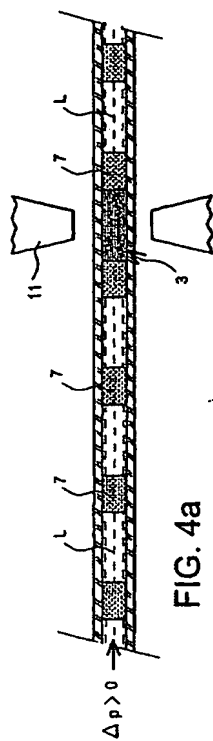


FIG. 4a

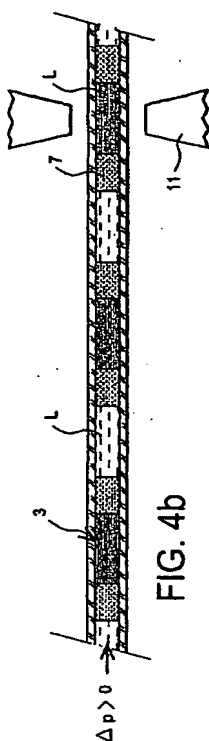


FIG. 4b

WO 03/026798

PCT/FR02/03207

3/5

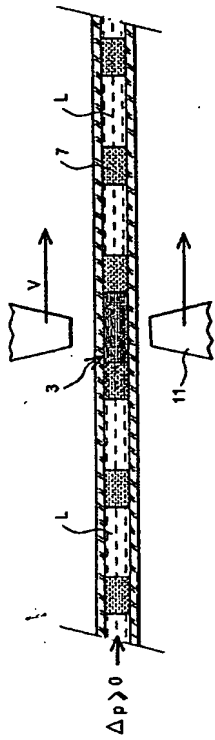


FIG. 4c

WO 03/026798

PCT/FR02/A3247

4/5

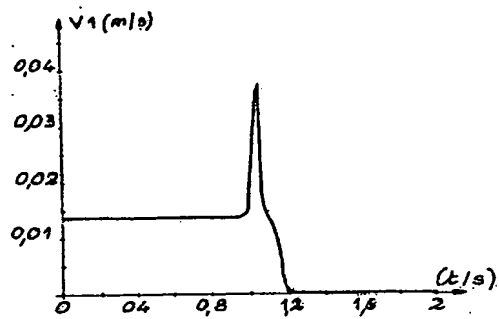


FIG. 5a

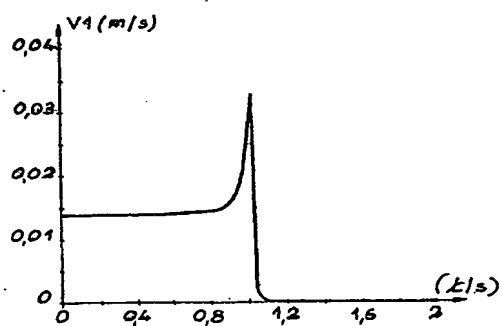


FIG. 5b

WO 03/026799

PCT/FR02/00207

5/5

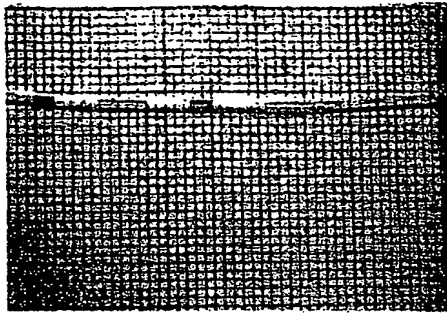


FIG. 6a

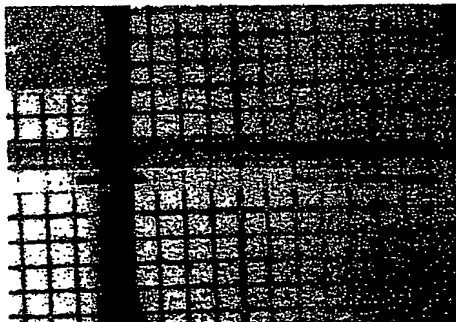


FIG. 6b

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		no. and Application No. PC1/FR 02/03207
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 801L3/00		
According to International Patent Classification (IPC) as to both national classification and IPC		
B. FIELDS RESEARCHED Main search classification: International Classification of Classification Systems IPC 7 801L F04B F16J G01N		
Documentation searched other than abstracts: Documentation in the extent that such documents are included in the fields researched		
Electronic data have been searched during the international search process of data base and, where practical, search were using EPD-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Character of document, with indication, where appropriate, of the nature of passages	Relevant to claim No.
Y	HATCH, A., KAPOLZ, A., HOLMAN, G., YAGER, P., BÖHRINGER, K.: "A ferrofluidic magnetic micropump" JOURNAL OF MICROELECTROMECHANICAL SYSTEMS, vol. 10, no. 2, June 2001 (2001-06), pages 215-221, XP002200486 page 215, column 1 - page 217, column 1	1, 3-9, 11-16
Y	WO 01 12327 A (UT BATTELLE LLC ; JACOBSON STEPHEN C (US); RAMSEY J MICHAEL (US)) 22 February 2001 (2001-02-22) page 1, line 2 - line 6 page 5, line 16 - line 22 page 7, line 2 - line 5 page 9, line 24 - line 26 page 20, line 15 - line 22 figures 1, 2	1, 4, 6-9, 12-16
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Brief description of cited documents: "A" document defining the subject matter of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other specific matter (as specified) "O" document entering to an end document, with indication of other means "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" late documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 January 2003		21/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6016, Postfach 7 NL - 5280 MP Rijswijk Tel: +31-70-340-4000, Telex 31 601 400 d, Fax: +31-70-340-3010		Authorized officer Wyplosz, N

Form PCT/IB42 (2000) (Amended) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		no. of pages PCT/FR 02/03207
C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Number of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to claim, No.
Y	US 5 192 504 A (CASSADAY MICHAEL M) 9 March 1993 (1993-03-09) abstract column 1, line 39 - line 49 column 3, line 30 - line 39 column 7, line 66 - column 8, line 6 claim 1	3,5,11
A	US 6 197 595 B1 (FOODOR STEPHEN P A ET AL) 6 March 2001 (2001-03-06) column 35, line 40 - line 58	1,9,16
A	WO 01 26813 A (MICRONICS INC) 19 April 2001 (2001-04-19) page 12, line 7 - line 11 claims 1,9	1,9,16
A	US 5 005 639 A (LELAND JOHN E) 9 April 1991 (1991-04-09) figure 4 column 5, line 41 - line 50	1,9,16
A	US 6 287 520 B1 (KNAPP MICHAEL R ET AL) 11 September 2001 (2001-09-11) figures 1-4,6 column 2, line 61 - line 65 column 7, line 10 - line 13 column 8, line 16 - line 32 column 11, line 51 - column 12, line 44	1,9,16

From PCT/ISA/210 paragraph 4 or annex on page 14 of 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent document cited in search report				Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
WO 0112327				A		22-02-2001		PCT/FR 02/03207	
						AU		7758600 A	
						CN		1378485 T	
						EP		1202902 A1	
						WO		0112327 A1	
								13-03-2001	
								06-11-2002	
								08-05-2002	
								22-02-2001	
US 5192504				A		09-03-1993		US	
								4865993 A	
						AU		582641 B2	
						AU		5609686 A	
						CA		1274987 A1	
						DE		3689862 D1	
						DE		3689862 T2	
						DK		161686 A	
						EP		0207235 A2	
						ES		8801561 A1	
						ES		8800754 A1	
						ES		8800756 A1	
						JP		2033594 C	
						JP		7056491 B	
						JP		61280573 A	
						NO		861391 A	
								12-09-1989	
								06-04-1989	
								16-10-1986	
								09-10-1990	
								07-07-1994	
								19-01-1995	
								12-10-1986	
								07-01-1987	
								01-04-1988	
								01-02-1988	
								01-02-1988	
								19-03-1996	
								14-06-1995	
								11-12-1986	
								13-10-1986	
US 6197595				B1		06-03-2001		US	
								5922591 A	
								13-07-1999	
								28-03-2000	
								05-01-1999	
								04-12-2001	
								01-11-2001	
								02-01-2001	
								21-02-2002	
								05-02-1997	
								27-05-1998	
								17-08-1999	
								23-01-1997	
WO 0126813				A		19-04-2001		WO	
								0126813 A2	
								19-04-2001	
								03-01-2002	
								03-01-2002	
								03-01-2002	
								06-12-2001	
								27-12-2001	
								07-02-2002	
								27-12-2001	
								24-01-2002	
US 5005639				A		09-04-1991		US	
								4967831 A	
								06-11-1990	
US 6287520				B1		11-09-2001		US	
								6042709 A	
								28-03-2000	
								28-09-1999	
								09-03-1999	
								14-07-1998	
								14-02-2002	
								26-10-1999	
								27-06-2000	
								30-11-2000	
								21-01-1998	
								11-01-2000	
								08-01-1998	
								15-09-1999	
								07-01-1998	

Form PCT/ISAPP/98 (parent family member) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Patent document cited in search report		Patent family member(s)	
Publication date		Publication date	
US 6287520	B1	EP 0909385 A1	21-04-1999
		JP 2000514184 T	24-10-2000
		KR 2000022177 A	25-04-2000
		NZ 333345 A	29-09-2000
		NZ 504697 A	30-11-2001
		NZ 504698 A	30-11-2001
		TW 394843 B	21-06-2000
		WO 9800705 A1	08-01-1998
		ZA 9705758 A	23-04-1998

Form PCT/ISAR/98 (patent family member cited in search report)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE		Dun internationale No PC1/IR 02/03207
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 B01J/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) et à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documents pertinents consultés (y compris les documents publiés des systèmes de classement) CIB 7 B01J F04B F16J G01H		
Documentation consultée ainsi que la documentation publiée dans le monde ou des documents relatifs des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données techniques consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si applicable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	et, cas échéant, les références utiles
Y	HATCH, A., KAMHOLZ, A., HOLMAN, G., YAGER, P., BÖHRINGER, K.: "A ferrofluidic magnetic micropump" JOURNAL OF MICROELECTROMECHANICAL SYSTEMS, vol. 10, no. 2, juin 2001 (2001-06), pages 215-221, XP002200485 page 215, colonne 1 - page 217, colonne 1	1, 3-9, 11-16
Y	WO 01 12327 A (UT BATTELLE LLC ; JACOBSON STEPHEN C (US); RAMSEY J MICHAEL (US)) 22 février 2001 (2001-02-22) page 1, ligne 2 - ligne 6 page 5, ligne 16 - ligne 22 page 7, ligne 2 - ligne 5 page 9, ligne 24 - ligne 26 page 20, ligne 15 - ligne 22 figures 1, 2	1, 4, 6-9, 12-16
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir le texte de chaque C pour le R de la base des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de fond de la recherche sont indiqués en abrégé		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" documents pertinents mais publiés de la technique, non considérés comme particulièrement pertinents "B" documents pertinents, mais publiés à la date de dépôt international ou après cette date "C" documents publiés pour un usage sur une revendication ou une partie ou une partie de la revendication d'une invention ou pour une revendication d'une invention ou pour une revendication d'une invention ou pour une revendication d'une invention "D" documents en relation à une revendication, à un usage, à une revendication ou une partie d'une invention "E" documents publiés avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "F" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui ne sont pas considérés comme particulièrement pertinents "G" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "H" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "I" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "J" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "K" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "L" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "M" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "N" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "O" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "P" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "Q" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "R" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "S" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "T" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "U" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "V" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "W" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "X" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "Y" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents "Z" documents pertinents publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais qui sont considérés comme particulièrement pertinents		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 14 janvier 2003	Date d'acceptation du présent rapport de recherche internationale 21/01/2003	
Nom et adresse postale de l'intermédiaire chargé de la recherche internationale CIB (European Patent Office, P.O. Box 1, 6000 Luxembourg) Tel: +352 460 147 Fax: +352 460 147 E-mail: cib@ipo.ch	Pays/territoire assigné Wyplosz, N	

Formule PC1/IR/02 (Document publié le 14/01/2003)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE		Date Information No
		PC1/IR 02/03207
C. (voir) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Colonne	Identification des documents CRI, avec, le cas échéant, l'indication des pages pertinentes	N. des revendications visées
T	US 5 192 504 A (CASSADAY MICHAEL H) 9 mars 1993 (1993-03-09) abrégé colonne 1, ligne 39 - ligne 49 colonne 3, ligne 30 - ligne 39 colonne 7, ligne 66 - colonne 8, ligne 6 revendication 1 ---	3,5,11
A	US 6 197 595 B1 (FOODR STEPHEN P A ET AL) 6 mars 2001 (2001-03-06) colonne 35, ligne 40 - ligne 58 ---	1,9,16
A	WO 01 26813 A (MICRONICS INC) 19 avril 2001 (2001-04-19) page 12, ligne 7 - ligne 11 revendications 1,9 ---	1,9,16
A	US 5 005 639 A (LELAND JOHN E) 9 avril 1991 (1991-04-09) figure 4 colonne 5, ligne 41 - ligne 50 ---	1,9,16
A	US 6 287 520 B1 (KNAPP MICHAEL R ET AL) 11 septembre 2001 (2001-09-11) figures 1-4,6 colonne 2, ligne 61 - ligne 65 colonne 7, ligne 10 - ligne 13 colonne 8, ligne 16 - ligne 32 colonne 11, ligne 51 - colonne 12, ligne 44 ---	1,9,16

Recherche PCRI/IR (du 1^{er} de la recherche lauréate) (juillet 1997)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE				Dossier international No PC 1/FR 02/03207	
Document(s) brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Intervenant(s) de la famille de brevets	Date de publication		
WO 0112327	A	22-02-2001	AU 7758600 A	13-03-2001	
			CN 1378485 T	06-11-2002	
			EP 1202802 A1	08-05-2002	
			WO 0112327 A1	22-02-2001	
US 5192504	A	09-03-1993	US 4865993 A	12-09-1989	
			AU 582641 B2	06-04-1989	
			AU 5609686 A	16-10-1986	
			CA 1274987 A1	09-10-1990	
			DE 3689862 D1	07-07-1994	
			DE 3689862 T2	19-01-1995	
			DK 161686 A	12-10-1986	
			EP 0207235 A2	07-01-1987	
			ES 8801561 A1	01-04-1988	
			ES 8800754 A1	01-02-1988	
			ES 8800756 A1	01-02-1988	
			JP 2033594 C	19-03-1996	
			JP 7056491 B	14-06-1995	
			JP 61280573 A	11-12-1986	
			NO 861391 A	13-10-1986	
US 6197595	B1	06-03-2001	US 5922591 A	13-07-1999	
			US 6043080 A	28-03-2000	
			US 5856174 A	05-01-1999	
			US 6326211 B1	04-12-2001	
			US 2001036672 A1	01-11-2001	
			US 6168948 B1	02-01-2001	
			US 2002022261 A1	21-02-2002	
			AU 6404996 A	05-02-1997	
			EP 0843734 A1	27-05-1998	
			JP 11509094 T	17-08-1999	
			WO 9702357 A1	23-01-1997	
WO 0126813	A	19-04-2001	WO 0126813 A2	19-04-2001	
			WO 0201184 A1	03-01-2002	
			WO 0201081 A2	03-01-2002	
			WO 0201163 A2	03-01-2002	
			US 2001048637 A1	06-12-2001	
			US 2001054702 A1	27-12-2001	
			US 2002015959 A1	07-02-2002	
			US 2001055546 A1	27-12-2001	
			US 2002008032 A1	24-01-2002	
US 5005639	A	09-04-1991	US 4967831 A	06-11-1990	
US 6287520	B1	11-09-2001	US 6042709 A	28-03-2000	
			US 5958203 A	28-09-1999	
			US 5880071 A	09-03-1999	
			US 5779868 A	14-07-1998	
			US 2002017464 A1	14-02-2002	
			US 5972187 A	26-10-1999	
			US 6086295 A	27-06-2000	
			AU 726987 B2	30-11-2000	
			AU 3501297 A	21-01-1998	
			BR 9710052 A	11-01-2000	
			CA 2258481 A1	08-01-1998	
			CN 1228841 A	15-09-1999	
			EP 0815940 A2	07-01-1998	

Publié par PCT/ISA/217 Bureau mondial de brevets (Gén. 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 de l'invention n°
 PCT/FR 02/03207

Document brevet cité ou rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la classe de brevets	Date de publication
US 6287520	81	EP 0909385 A1	21-04-1999
		JP 2000514184 T	24-10-2000
		KR 2000022177 A	25-04-2000
		NZ 333345 A	29-09-2000
		NZ 504697 A	30-11-2001
		NZ 504698 A	30-11-2001
		TW 394843 B	21-06-2000
		WO 9800705 A1	08-01-1998
		ZA 9705758 A	23-04-1998

Formule PCT/02/03207 (premier brevet de brevets) (premier 1182)

フロントページの続き

(72)発明者 ベルティエ, ジャン

フランス国 エフ-38240 メイラン, レ フロランタン 8

(72)発明者 ブーテ, ジェローム

フランス国 エフ-38600 フォンテーヌ, アヴェニュー アルスティッド ブリアン 4

, レジダンス ル ボッティチェッリ, アバルトマン 119

Fターム(参考) 2G058 DA07 EA14 GE03

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.